

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1939

No

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Joël MOSZKOWICZ

Né le 12 Février 1912 à Varsovie (Pologne)

L'hormone ocytocique post-hypophysaire en obstétrique

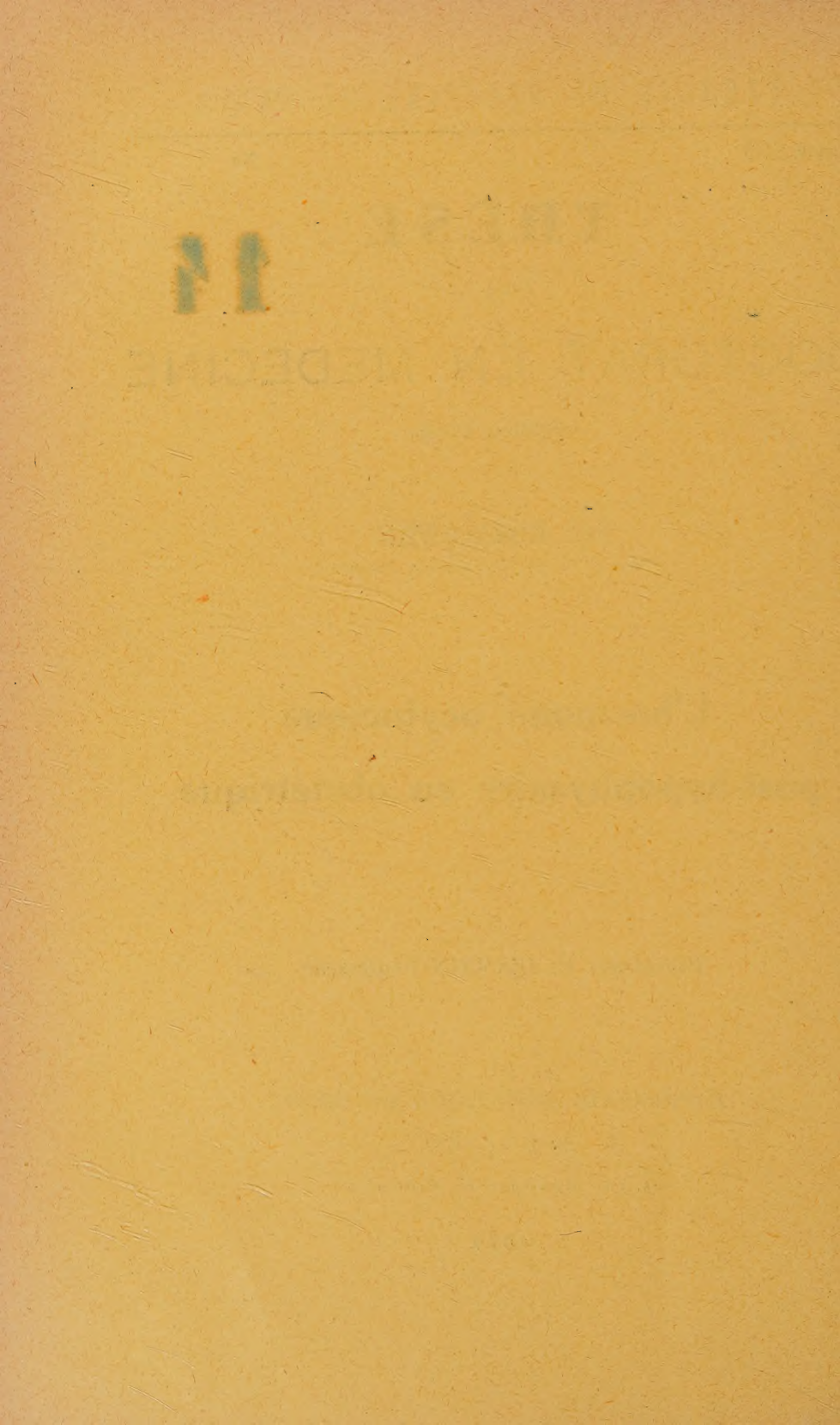
Président : C. JEANNIN Professeur.

IMPRIMERIE ARTISTIQUE MODERNE

A. LAPIED

24, rue Monsieur-le Prince VI^e

1939



FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1939

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Joël MOSZKOWICZ

Né le 12 Février 1912 à Varsovie (Pologne)

L'hormone ocytotique post-hypophysaire en obstétrique

Président : C. JEANNIN Professeur.

IMPRIMERIE ARTISTIQUE MODERNE

A. LAPIED

24, rue Monsieur-le Prince VIe

1939

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	OLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY
	LOEPER.
Clinique médicale	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GREGOIRE.
Clinique ophtalmologique	LENORMANT.
Clinique urologique	TERRIEN.
	CHEVASSU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	LEVY-SOLAL.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	MOCQUOT.
Clinique thérapeutique médicale	OMBREDANNE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	RATHERY.
Clinique thérapeutique chirurgicale	LEMAITRE.
Clinique propédeutique	Pierre DUVAL.
Clinique de la Tuberculose	M. VILLARET
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	TROISIER.
Clinique cardiologie	MATHIEU.
Clinique de neuro-chirurgie	LAUBRY.
Clinique d'Assistance Médico-sociale	Clovis VINCENT.
	N...
	HAZARD.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.

II. AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIETY Pathologie médicale.
 BENARD (H.) . Pathologie médicale.
 BERNARD (E.) . Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.) Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART
 D'ALLAINES Pathologie chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES ... Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU .. Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HUGUENIN ... Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUEJOUL . Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale
 Mlle J. LEVY .. Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI. Neurologie et Psychiâtrie.
 MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET ... Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET . Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-
 DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.
 PIEDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophthalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 GUENIOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER .Pathologie chirurgicale.

LARDENNOIS .. Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER ... Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 SCHWARTZ .. Pathologie chirurgicale.
 VAUDESCAL Obstétrique.

VI. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM	
ALAJOUANINE	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN		BROCQ	
BRULE		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER. ..	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		VELTER	
PASTEUR-VAL- LERY-RADOT			
SEZARY			

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale.
METZGER	

V, — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique
RUPPE	Stomatologie
WEIL-HALLE	Puériculture

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE, A MA MERE

*Nous leur devons tout.
Reconnaissance infinie.*

A MA FEMME

*qui savait si bien adoucir les durs moments
de mes dernières années d'études. Faible
témoignage de ma profonde affection.*

A ALAIN-MARC

Mon fils chéri

A MES BEAUX-PARENTS

A MA SŒUR ET A MON FRERE

A MES BEAUX-FRERES

A MES COLLEGUES DE LA CHAMBREE

à la 22° S. I. M. de la caserne Mortier

A TOUS MES AMIS

A Monsieur le Professeur C. JEANNIN
Professeur de Clinique d'accouchements
Accoucheur de la clinique Tarnier

*qui nous a fait le très grand honneur de
présider cette thèse.*

*En témoignage de notre profond respect
et de notre vive gratitude.*

A mon Maître le Docteur Paul WALTHER
Accoucheur de l'Hôpital de la Fondation Rothschild
Chevalier de la Légion d'honneur

*qui m'a inspiré le sujet de cette thèse, m'a
aidé et guidé dans sa réalisation pendant
l'exercice de mes fonctions d'interne dans
son service.*

*Je lui apporte ici mes sentiments de
reconnaissance respectueuse.*

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine de Strasbourg

Le Professeur MERKLEN (*In memoriam*)

Chef de la Clinique médicale A

Le Professeur AMBARD

Chef de la Clinique médicale B

Le Professeur LERICHE

Chef de la Clinique chirurgicale A

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine de Paris

Professeur MAUCLAIRE

Professeur COUVELAIRE

Professeur MARION

Docteur JACQUELIN, médecin des Hôpitaux

Docteur GILBERT-DREYFUS, médecin des hôpitaux

Docteur GOUVERNEUR, chirurgien des Hôpitaux

A Madame le Docteur B. TEDESCO

assistante d'électro-radiologie
chef du service d'Electro-Radiologie
de l'Hôpital des Petits-Ménages

Qu'elle trouve ici l'expression de ma sincère reconnaissance pour le précieux enseignement et la vraie sympathie qu'elle m'a témoigné au cours de mes études.

A Monsieur le Docteur H. SIMONNET

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort

Chef du Laboratoire de Physiologie
du Centre de Prophylaxie mentale de la Seine

dont les bienveillants conseils facilitèrent la mise au point de ce travail.

Tous mes sincères remerciements.

Nous remercions également les Laboratoires d'Endocrinologie appliquée Byla, qui ont bien voulu mettre gracieusement à notre disposition l'Ocytormone pour notre expérimentation clinique et nous ont réservé si bon accueil dans leurs laboratoires pour la vérification expérimentale de nos recherches.

INTRODUCTION

Depuis l'époque où la Reine d'Angleterre Victoria faisait pour la première fois usage de chloroforme « à la reine » pour éviter les douleurs d'enfantement, bien des méthodes ont été utilisées qui se sont toutes heurtées au fait de l'inertie utérine sous la narcose.

D'autre part, dans de nombreux accouchements physiologiques, les accoucheurs se sont trouvés en face d'utérus inertes, où des arrêts de passages dans les voies naturelles, mettant en danger la vie de la mère et de l'enfant.

Dans l'accouchement sous anesthésie comme dans les cas ci-dessus, il importait de trouver une substance qui, administrée à la parturiente, permettrait de provoquer au niveau de l'utérus des contractions artificielles se rapprochant au mieux des contractions physiologiques.

Diverses substances ont été utilisées avec des fortunes diverses, avant de parvenir à la découverte de l'hormone hypophysaire qui se révéla dès le premier instant comme un ocytocique puissant.

Toutefois, en raison d'accidents provoqués par l'extrait total, les recherches se portèrent sur l'extraction à partir de l'hormone rétrohypophysaire d'une hormone qui ne serait dotée que des propriétés ocytociques, à

l'exclusion de toute action sur la tension artérielle et le métabolisme de l'eau.

La découverte de l'hormone ocytocique post-hypophysaire semble avoir réalisé au mieux les desiderata des obstétriciens, et nous allons nous efforcer dans les pages qui vont suivre, après en avoir rappelé le mode d'extraction, d'en exposer les propriétés physiologiques et d'en démontrer les applications cliniques.

DE L'ACCOUCHEMENT MEDICAL ET METHODIQUEMENT DIRIGE

La Clinique de Gynécologie et d'Obstétrique de Strasbourg, s'inspirant des mémoires de Schickele et de nombreux travaux de Kreiss, a démontré l'utilité de l'accouchement médical systématisé dans un grand nombre de cas. Son indication concerne essentiellement deux manifestations relativement fréquentes au cours du travail : les douleurs spasmodiques et les contractions localisées au col de l'utérus.

Dans la théorie de Schickele, la dilatation du col n'est pas un phénomène mécanique par action excentrique de la poche des eaux sur l'orifice cervical, mais une traction périphérique des fibres spiralées du corps sur celles du col pour les verticaliser.

La dilatation se ferait donc du dehors en dedans et non de dedans en dehors, la dilatation complète correspondant à la verticalisation des fibres du col.

Une bonne dilatation suppose donc une bonne contraction du corps, correspondant à un relâchement du col.

Le trouble de cette harmonie constitue « l'état spasmodique ». Pour lutter contre ces états, Schickele propose la spasmalgine. Kreiss propose de rompre la poche des eaux.

Ainsi la méthode se ramène à la rupture de la poche des eaux à partir d'un degré de dilatation variant entre 1 et 5 francs et l'administration d'une dose active de spasmalgine.

La rupture artificielle de la poche des eaux était déjà pratiquée par les accoucheurs du xvi^e siècle pour accélérer l'accouchement. En effet, son intégrité ne présente aucun avantage réel, tandis que sa rupture artificielle facilite l'engagement d'une tête mobile ou fait disparaître une des causes les plus fréquentes d'irritation du col : l'adhérence des membranes. On voit un travail irrégulier se régulariser, un spasme du col se résoudre, un utérus restant tendu entre les contractions se relâcher.

Une fois la poche des eaux rompue artificiellement ou dans le cas de rupture prématurée, on surveille la marche du travail pour voir si l'administration d'un anti-spasmodique est nécessaire. Au cas de contractions trop fréquentes (plus de huit en trente minutes) ou trop espacées (moins de six), trop fortes ou trop faibles, mauvais relâchement de l'utérus entre les contractions, on fait agir la spasmalgine. Son action se traduit par la régularisation des contractions utérines, l'inhibition du spasme et la diminution de la douleur aboutissant ainsi à l'évacuation rapide du contenu utérin.

L'accouchement médical a été repris et modifié en 1934 par Voron et Pigeaud, qui ont réuni plusieurs centaines d'observations du procédé de Kreiss. Ces auteurs ont proposé l'expression « d'accouchement dirigé » qui leur paraît préférable à celle « d'accouchement médical », pour caractériser une technique groupant des moyens purement obstétricaux, telle la rupture artificielle des membranes, et d'autres purement médicaux, telle l'admi-

nistration de produits médicamenteux ou d'extraits glandulaires.

En outre la spalmalgine, pour l'école de Lyon, n'est utilisée qu'en cas de trouble établi de la contraction (état spasmodique), l'accélération de la marche du travail quand la dilatation ne progresse pas est réalisée par les ocytociques tels que la quinine ou le lobe postérieur de l'hypophyse.

La quinine a perdu rapidement de sa vogue du fait des troubles importants qu'elle engendre. La rétropituitine, par contre, est devenue le médicament héroïque de l'accouchement méthodiquement dirigé.

Son action a fait ses preuves incontestables dans l'accouchement dit « sans douleur ».

L'administration des anesthésiques pour obtenir une abolition ou une diminution des douleurs, provoquait le plus souvent des inerties utérines qui nécessitaient une adjonction d'un ocytocique pour accélérer l'accouchement.

Ainsi est née la combinaison anesthésique + ocytocique (qui est toujours le lobe postérieur de l'hypophyse).

Nous citerons, à titre documentaire, les méthodes de Delalande, qui préconise la posthypophyse associée au chloro-kélène, de Kleiss : post-hypophyse associée aux barbituriques. D'autres, qui administrent, par voie sous-cutanée, la morphine et la scopolamine, ou morphine et scopolamine associées. D'autres encore, qui injectent par voie rachidienne la cocaïne, la stovaïne, la novocaïne, le pernocton, associés toujours à la post-hypophyse.

Les Américains utilisent actuellement avec le plus grand succès la méthode d'ocyotociques alternés, tels que :

quinine et post-hypophyse, qu'ils administrent à intervalles de temps égaux jusqu'à l'apparition de bonnes contractions.

Cette méthode, que nous appliquions fréquemment au cours de nos expérimentations en l'associant à la spasalgine, nous donnait des excellents résultats dans les accouchements normaux. Nous les faisons toujours, une fois la dilatation commencée, et le plus souvent après la rupture spontanée ou artificielle de la poche des eaux.

Ces méthodes ne sont pas cependant très appliquées en France à cause du danger que présente pour les femmes enceintes l'administration des alcaloïdes et les actions nocives simultanées ou secondaires de l'opothérapie hypophysaire dont nous parlerons plus loin.

Néanmoins, l'intérêt et les avantages de l'accouchement dirigé sont incontestables et l'action de la post-hypophyse mérite une étude détaillée, tant au point de vue ocytocique que de ses actions accessoires.

**POSTHYPOPHYSE. PHYSIOLOGIE TOTALE.
SON ACTION OCYTOCIQUE.
DANGER DES ACTIONS ASSOCIEES
DANS L'ACCOUCHEMENT**

Post-hypophyse.

L'hypophyse a fait son entrée dans la pratique obstétricale à peu près vers 1910, à la suite des travaux de Guell et de Bell. C'est à Bell que l'on doit son introduction dans la pratique obstétricale. En France, c'est à Parisot et Spire, de Nancy, que l'on doit la diffusion de l'emploi de l'hypophyse.

Le lobe postérieur de l'hypophyse est formé par des fibrilles collagènes et par des fibres nerveuses. La plupart de ces fibres sont amyéliniques et venues de l'infundibulum. On y trouve des capillaires et des amas de cellules pigmentaires, mais, pour la plupart des auteurs, pas de cellules nerveuses. On l'appelle lobe nerveux par opposition au lobe glandulaire auquel il est uni par le lobe intermédiaire. Il représente 18 % du total de l'hypophyse.

Pharmacodynamie des extraits de la post-hypophyse.

Les extraits post-hypophysaires exercent une action sur la circulation et sur le sang, sur les muscles lisses vis-

céreaux, sur la sécrétion urinaire, sur le métabolisme de base, sur la respiration, sur la régulation thermique, sur la pigmentation des amphibiens.

Action sur la circulation.

L'action de l'extrait hypophysaire sur la circulation a été mise en évidence, d'abord par Olivier et Scharrer vers 1899; quelques années plus tard, Howell démontra que c'est le lobe postérieur seul qui contient la substance capable d'exercer des effets circulatoires.

Ces effets des extraits du lobe postérieur d'hypophyse s'exercent à la fois sur le cœur, sur le système artériolo-capillaire et sur le sang.

Sur le cœur. L'injection intraveineuse de l'extrait du lobe postérieur entraîne généralement un ralentissement des battements cardiaques. Mais, en plus, Claude Porak et Routier ont constaté que de grosses doses d'extrait hypophysaire modifient la conductibilité du faisceau auriculo-ventriculaire, au point que le ventricule peut battre plus lentement que l'oreillette.

Herring a remarqué en outre, sur le cœur isolé, des effets un peu différents : ce n'est pas seulement le taux de contractions cardiaques qui diminue, mais aussi leur force.

Quant au processus suivant lequel s'exerce cette action, il semble qu'il mette en jeu un double mécanisme : l'un interviendrait par l'intermédiaire des nerfs pneumogastriques modérateurs. C'est ainsi que l'effet ralentissant de l'extrait du lobe postérieur n'est plus obtenu après l'administration d'atropine, comme l'ont montré Beco

et Plumier, sur le cœur des mammiphères, Herring pour le cœur isolé des grenouilles.

Ce sont les extrémités du nerf vague qui sont excités par l'extrait hypophysaire.

L'autre mécanisme consisterait en une action cardiaque primitive de l'extrait, la fibre cardiaque étant directement influencée par l'autacoïde hypophysaire ainsi que le soutiennent Pal et Bovis.

Ceci expliquerait que, contrairement à ce qu'admettaient Livon, Garbier et Thaon, la section de vagues, ainsi que l'a montré Dale, ne supprime pas complètement l'effet ralentisseur de l'extrait du lobe postérieur. Ce phénomène est particulièrement net chez les oiseaux.

Il est facile de démontrer qu'il ne s'agit pas là d'un effet paralysant de l'extrait sur les fibres sympathiques, car Matirolo et Gamma ont constaté que les terminaisons de ces nerfs restent excitables au cours du ralentissement réalisé par l'extrait.

Sur les artères. Chez les mammifères, une injection intraveineuse d'extrait du lobe postérieur, après une brève phase de baisse, produit une élévation de la pression de la circulation gauche; la hausse est plus nette pour la minima que pour la maxima, comme l'ont souligné Vialla et Tode. Cette élévation dure une demi-heure et quelquefois davantage, surtout si l'opéré a été décérébré. Les résultats sont les mêmes quand l'animal a été anesthésié, mais ils sont inversés chez les animaux chloralosés.

Noël Paton, Hogben et Schlapp ont constaté, par contre, chez les oiseaux et certains reptiles, en particulier chez la tortue, un effet hypotenseur.

Diverses interprétations ont été données sur l'action de l'extrait hypophysaire sur les vaisseaux. Pour certains, l'effet hypertenseur dépend de l'action vaso-constrictrice de l'extrait s'exerçant sur les fibres musculaires des parois artérielles. Toutes les artères ne réagissent pas cependant d'une façon identique, car, si c'est bien une vaso-constriction qu'on observe au niveau des artères du cœur, de celle du poumon, comme l'a constaté Wiggers, du cerveau, comme l'observe Fraenkel, de la rate (ce qui entraîne comme conséquence, une réduction notable du volume de cet organe), les réactions vaso-constrictrices sont beaucoup moins nettes au niveau des artères rénales; à leur niveau c'est une vaso-dilatation que purent constater Schaefer et Herring, tout au moins pour la portion distale de ces artères.

Kepinow, poussant plus loin l'analyse du phénomène hypertenseur, a dit que l'extrait hypophysaire n'intervient qu'en sensibilisant les organes sur lesquels agit l'adrénaline; il n'interviendrait donc que comme auxiliaire de cette substance.

Voici quelques faits qui plaident encore en faveur de son rôle :

1° Ce sont principalement les atteintes de la région de la base du cerveau, du plancher du troisième ventricule et de l'hypophyse qui s'accompagnent le plus fréquemment de troubles tensionnels;

2° On peut extraire du lobe postérieur de l'hypophyse une hormone vasomotrice, la « vasopressine » ou « pitressine »;

3° Hoffman et Anselmo signalèrent en 1931, dans l'éclampsie avec hypertension, la présence dans les fil-

trats du sang, de leurs malades, d'un principe hypertenseur et inhibiteur de la diurèse dont les propriétés étaient, par conséquent, voisines de celles de l'extrait du lobe postérieur :

1° Cushing a décrit un syndrome de « basophilie hypophysaire », caractérisé par une infiltration du lobe postérieur de cette glande par des cellules sécrétrices des hormones hypophyseurs. Ces malades présentaient de l'hirsutisme de l'obésité, une dystrophie génitale et de l'*Hypertension artérielle*.

Or, dans l'éclampsie, Cushing a retrouvé précisément ce même aspect de l'hypophyse.

L'hypothèse de l'origine hypophysaire de l'hypertension a prit définitivement corps ce jour. L'hypophyse interviendrait dans la régulation de la pression sanguine, soit directement par surproduction de la vasopressine, soit encore indirectement, comme nous l'avons dit, selon Kepinow, en stimulant les surrénales. Cushing fait jouer un rôle surtout au premier de ces deux mécanismes, plus spécialement aux cellules basophiles de l'hypophyse. On est arrivé, en plus, à distinguer parmi les hormones de l'hypophyse, un principe qui agit sur l'écorce, un autre qui agit sur la moelle de surrénales. Jaurès a d'ailleurs pu mettre en évidence la production dans la maladie de Cushing d'un excès d'hormone corticotrope capable de provoquer, sur la souris infantile, des modifications caractéristiques : tels, leur augmentation de poids, ainsi que des modifications de la zone fasciculée et de la zone glomérulaire.

L'ensemble de ces faits contribue à démontrer que l'hypophyse joue un rôle important dans la pathogénèse de l'hypertension.

Sur les capillaires, son action est aussi manifeste. Ainsi, Kroegh et Rehberg ont constaté que la rétropituitine en solution à 1 %, injectée dans la membrane interdigitale de la grenouille, peut à toutes les phases produire une contraction locale de capillaires.

Sur le sang. P.-E. Weill avait indiqué que l'extrait du lobe postérieur *in vitro*, exerce sur le sang un pouvoir coagulant. Selon La Barre, ce résultat serait dû à la stimulation du mécanisme formateur de la thrombine et de la fibrine.

En dehors des actions cardiovasculaires, l'extrait du lobe postérieur modifie aussi les échanges et intervient de façon plus ou moins marquée dans les échanges nutritifs.

Le métabolisme basal est augmenté par l'injection sous-cutanée ou intramusculaire de l'extrait posthypophysaire. En même temps, il détermine une augmentation de la production de chaleur comme l'ont constaté Harvey et Cushing.

Borchard observa que la rétropituitine provoque une hyperglycémie pouvant aller jusqu'à la glucosurie. Or, il fut démontré, hors de conteste, par Goetsch, Cushing et Jacobson, que l'administration de l'extrait du lobe postérieur produit un abaissement du seuil d'assimilation des hydrates de carbone.

Action sur la sécrétion urinaire.

Nous avons signalé déjà que l'injection d'extrait posthypophysaire ne produit pas au niveau des reins, comme partout ailleurs, un effet vasoconstricteur. Il exerce du moins dans l'ensemble, une action dilatatrice. L'effet vasodilatateur est seulement précédé d'une courte phase de vasoconstriction.

Cette succession d'états antagonistes se traduit par une réduction primitive de l'élimination urinaire, suivie bientôt d'une diurèse abondante.

D'autres auteurs qui avaient repris ces expériences, Roma, Motzfeld et Garnier, observèrent au contraire une action oligurique de l'extrait.

Van del Welden, confirmé par Foix et Thévenard, constate que chez l'homme sain, l'injection sous-cutanée d'un demi lobe postérieur d'hypophyse de bœuf entraîne une réduction nette et rapide de la diurèse avec abaissement parallèle du taux de l'élimination des chlorures.

C'est du reste aussi l'effet oligurique qui se manifeste dans le diabète insipide, à tel point que l'administration d'extrait posthypophysaire constitue maintenant le traitement classique de cette affection.

A l'appui de cet effet antidiurétique, citons encore la constatation de Ress, qui observa après ingestion ou injection d'extrait posthypophysaire, un retard dans l'absorption intestinale de l'eau ingérée.

Parmi les divers mécanismes qui devaient expliquer l'action antidiurétique de la posthypophyse, celle de Molito et Pick semble la plus probante. Ces auteurs admettent l'existence dans le cerveau intermédiaire d'un centre régulateur de la distribution de l'eau. La prédo-

minance de ce centre, réalisée par exemple par l'ablation du cortex ou son inhibition à l'aide d'un anesthésique, provoquerait la diurèse. C'est l'action inhibitrice exercée sur ce centre par la substance antidiurétique de la posthypophyse qui déterminerait l'oligurie.

Action ocytotique et son rôle dans l'accouchement.

Parmi toutes les actions des extraits du lobe postérieur, l'action la plus connue en clinique et qui fut rapidement appliquée en obstétrique est l'action, de ces extraits, sur la fibre musculaire lisse de l'utérus. C'est Dale qui l'a découverte en 1906. Il en est résulté de nombreux travaux pharmacodynamiques, chimiques et cliniques. On peut les résumer de la façon suivante :

Si l'on injecte par voie sous-cutanée, intra-musculaire ou intra-veineuse de l'extrait hypophysaire chez l'animal vivant, dont on contrôle la contractilité de l'utérus, on constate tout de suite l'apparition de contractions ou de renforcements des contractions utérines existant déjà. Il y a, avec des doses faibles, une augmentation de l'amplification et de l'énergie des contractions; avec des doses fortes, il y a facilement contracture de tout l'organe, durant un certain temps, puis l'utérus revient à l'état normal.

Éliminons dès à présent l'idée qui vient à l'esprit en présence de ce phénomène, du but suspect qu'on pourrait attribuer aux extraits hypophysaires : l'hypophyse ne constitue pas un abortif. Quelle que soit sa puissance sur l'activité de la fibre musculaire de l'utérus, il ne semble pas que des injections, même répétées, même

massives d'hypophyse soient capables d'entraîner l'avortement, à moins que celui-ci ne soit déjà conditionné par des altérations préalables de l'utérus, auquel cas l'hypophyse aurait simplement avancé très légèrement l'heure de l'expulsion.

L'expérimentation clinique a démontré que l'action de la rétropituitine est en relation immédiate avec le degré de maturité de la fibre utérine. Ce n'est qu'à l'âge avancé de la grossesse, que la fibre de l'utérus gravis deviendra sensible à l'action du médicament. Mais là où l'hypophyse exerce son maximum d'action, c'est lorsque la grossesse est parvenue à son développement parfait, intégral et lorsque la fibre utérine d'elle-même s'est mise en activité contractile, c'est-à-dire lorsque le travail est commencé. A ce moment-là, l'hypophyse a sur la fibre musculaire de l'utérus une action qui peut être d'une intensité redoutable.

Comment se manifeste cette action?

Elle est rapide : quelques minutes après l'injection intra-musculaire d'une dose thérapeutique, les contractions augmentent d'intensité et de fréquence avec des intervalles rapprochés. Mais cet extrait dans les cas normaux, permet la détente musculaire, ce que ne faisait pas l'ergot de seigle. Ceci a été bien étudié par l'hystérogographie externe de Fabre et mieux, par l'hystérogographie interne faite par Nagy, Rubsamen, Siguret, Bourne et Burn. Ces recherches ont été effectuées chez la femme. L'introduction d'un petit ballon de caoutchouc directement dans la cavité utérine, entre la paroi et le fœtus, permet d'obtenir un hystérogramme, qui non seulement reproduit les contractions utérines, mais indique les

modifications du tonus utérin, renseignement des plus importants, que l'on ne peut obtenir par l'hystérographie externe. Les graphiques obtenus par Bourne et Burn montrent que l'extrait rétrohypophysaire, administré par voie intramusculaire, a une action sur l'utérus en travail, dans les trois minutes qui suivent son administration. Les contractions sont plus fréquentes, plus intenses, les poses intercalaires plus courtes. Après chaque contraction une détente musculaire. Cette action s'observe déjà avec deux unités internationales. Parfois même, déjà à cette faible dose, on observe pendant quelques minutes une élévation du tonus sans contractions: il y a pendant quelques minutes de la tétanisation. Cette contracture légère est avec ces doses toujours momentanée. Après quelques minutes, elle disparaît et est suivie de contractions amples, régulières, séparées par des périodes de relâchement musculaire, les seules contractions utiles, efficaces, qui font progresser l'accouchement rapidement et sans danger.

Avec cette dose de deux unités Voëgtlin, le spasme utérin ne persiste jamais et d'ailleurs n'apparaît que rarement. Bourne et Burn ont tâché d'évaluer par la lecture mathématique des courbes obtenues, les modifications de l'intensité du travail mécanique développé par l'utérus. Ils sont arrivés à estimer que l'injection intramusculaire des deux unités internationales produit une augmentation moyenne de 169 %. Ceci prouve la grande efficacité des doses minimales et aussi la grande variation de la sensibilité de l'utérus à l'extrait rétrohypophysaire.

Quelles sont les conditions de la sensibilité de l'utérus aux extraits hypophysaires?

Elles ont fait l'objet de lois admises pour tous et qui sont corroborées par les faits cliniques.

D'après la loi de Dale : l'extrait pituitaire agit en rendant la fibre utérine sensible à ses excitants normaux, comme le sympathique, ou anormaux, un ballon par exemple. C'est pour cela, comme le fait remarquer Vignes, qu'il n'a aucun effet pendant la gestation où des excitants physiologiques ne sont pas en jeu.

Comme l'avaient démontré Parisot et Mathieu, Itagaki, Roucher et Haskell, et surtout Burn, l'extrait pituitaire détermine une élévation du tonus utérin : notion capitale en clinique.

D'après la loi de Magalhaes « de très grandes variations d'efficacité observées dans l'emploi de l'extrait hypophysaire sont en rapport avec les variations du tonus chez le sujet au moment de l'expérience. En effet, dit cet auteur, dans le problème de l'ocytocie, il faut étudier, à côté du médicament, le tonus musculaire. Souvent l'extrait hypophysaire est un stimulant qui respecte les caractères intermittents de la contraction utérine. Pourtant on signale des cas où il détermine des désastres. Mais Devraigne remarque justement, « c'est parce qu'ils ne se préoccupent pas de l'état du tonus utérin que tant de praticiens ont des désastres. Chaque fois qu'il y a hypertonie utérine, l'extrait hypophysaire produit la contracture généralisée ou localisée, dont la mort de l'enfant et la rupture utérine sont trop souvent les conséquences logiques ».

Vignes étudie les diverses causes cliniques d'échecs de l'extrait hypophysaire quand on ne tient pas compte

de cette notion du tonus utérin. La fatigue du muscle utérin en est une, parce qu'elle est souvent la signature de l'arrêt du travail par contracture. Mais de même qu'il ne faut pas confondre fatigue et inertie, de même, dit avec raison Vignes, il ne faut pas confondre fatigue utérine et fatigue de la femme. « Quand la femme, après un travail long, est épuisée par manque de sommeil, alors que les contractions sont faibles, espacées et inopérantes, elle bénéficiera de l'extrait hypophysaire. Celle qui est fatiguée par des douleurs rapprochées, pénibles et sans grand effet, se trouvera bien, au contraire, d'une injection de morphine qui lui donnera un calme complet ou relatif de quelques heures, une bonne détente du système nerveux et ce n'est qu'après cette accalmie qu'on pourra lui injecter de l'extrait hypophysaire avec profit. » C'est parce que les praticiens ne tenant pas compte de cette différence, ont voulu abrégé le travail pénible pour la femme et son entourage, ont renforcé par l'extrait posthypophysaire des contractions violentes qu'ils ont produit « une tempête de contraction » avec contracture, mort de l'enfant et parfois rupture utérine, ou des « accouchements en avalanche » avec de graves lésions des parties molles et des hémorragies sérieuses de la délivrance.

Mais, en dehors de cet accident déastreux, qui ne fait que rappeler au praticien d'appliquer dans l'administration des ocytociques le grand principe directeur de tout acte obstétrical, la prudence et la vigilance, l'extrait total de posthypophyse laisse déplorer des accidents non moins graves du fait de ses actions associées sur la tension artérielle, le cœur et le rein.

Nous avons consacré une étude étendue à ces diverses actions. Or, nous avons vu que les actions cardio-vasculaire, hypertensive et antidiurétique de la rétropituitine étaient universellement reconnues, il est donc logique de la voir contre-indiquée dans nombre d'affections de la femme enceinte.

LES CONTRINDICATIONS DES EXTRAITS DU LOBE POSTERIEUR D'HYPOPHYSE EN OBSTETRIQUE

Nous envisagerons successivement dans ce chapitre, les contre-indications dans les cas des dystocies obstétricales, ensuite dans les cas des troubles physio-pathologiques.

Les premières concernent les dystocies dues au rétrécissement du bassin; il est bien certain que, lorsque l'obstacle qui s'oppose à l'engagement du pôle fœtal est infranchissable, il est parfaitement absurde de contraindre le muscle utérin à un effort voué à l'échec, et qu'on ne peut attendre en pareil cas autre chose que la rupture utérine. D'ailleurs, même en dehors de tout rétrécissement pelvien, il nous semble que toutes les fois que la tête n'est pas engagée, que ce soit par viciation du bassin, même légère, par défaut de flexion, excès du volume du fœtus, obliquité utérine, ou pour toute autre raison, il faut s'abstenir, quel que soit le degré de dilatation.

Dans la présentation de siège, l'abstention doit être également de règle, le renforcement du tonus utérin favorisant souvent le relèvement d'un bras et la rétention de la tête dernière enserrée par le col. Chacun sait combien il est avantageux quand il faut extraire le fœtus

en présentation de siège, de trouver un utérus souple et non contracturé; il faut donc s'abstenir d'une thérapeutique qui ne peut avoir d'autre résultat que d'accroître les difficultés déjà assez grandes.

Les troubles d'ordre physio-pathologique constituent un nouveau domaine de contre-indications de la thérapeutique posthypophysaire. Enumérons-les par ordre d'importance :

En premier lieu, l'injection de la rétropituitine est formellement contre-indiquée chez les cardiaques; on a observé des syncopes graves chez des mitrales et chez des aortiques. De même, dans la toxhémie gravidique avec albuminurie, ou même dans les cas de simple hypertension, l'injection de la posthypophyse peut, comme cela s'est vu plusieurs fois, déclancher une crise d'éclampsie; elle est susceptible de provoquer des hémorragies, tant placentaires que cérébrales.

M. S.-A. Schockaert (Louvain), relate l'observation d'une primipare qui s'est accouchée à huit mois à la maternité. Suivant l'habitude, il lui a été fait tout de suite une injection de rétropituitine. Deux heures plus tard, sont survenus des phénomènes de migraine, d'hypertension et d'éclampsie comateuse, qui ont obligé à surveiller cette parturiente de très près et de lui faire une thérapeutique très active (pernocton, etc.). Avant l'accouchement, cette femme ne présentait ni œdème, ni albuminurie, ni hypertension, de sorte que l'auteur prétend que c'est la vasopressine contenue dans l'extrait total de la posthypophyse, qui est la cause de l'accident. Il signale aussi que si l'on mélange de la rétropituitine à de l'urine de la femme enceinte, on la débarrasse de

l'action hypertensive; il est probable que chez sa parturiente, la substance urinaire capable de fixer la vasopressine était insuffisante et qu'ainsi les accidents se sont déclenchés.

M. Vanderez (Anvers), s'est plusieurs fois servi d'injections intraveineuses de 1 5^e ou 0,3 cc. de rétropituine, dans l'iléus paralytique; une fois, l'action fut si violente, qu'il a dû faire une injection intracardiaque d'adrénaline pour combattre la syncope.

Nous avons recueilli dans notre service quelques observations de cardiaques et d'hypertensives, où nous avons essayé, avec l'autorisation de notre chef, le Docteur Walther, d'administrer des doses de l'ordre d'une unité internationale au moment de la dilatation presque complète, en surveillant minutieusement le pouls, la tension et le cœur. Nous n'avons jamais enregistré d'accidents graves, mais les poussées hypertensives se sont montrées extrêmement prononcées et suffisantes à bannir une hypohyse chez de telles malades. Ainsi :

OBSERVATION (N° 348)

Mme L., primipare, âgée de 30 ans, atteinte de rétrécissement mitral et d'insuffisance aortique. A l'auscultation, on entend un double souffle à la base et un doublement du deuxième bruit.

Entre à 23 heures, avec une rupture spontanée de la poche des eaux. La tension artérielle est de 11/6.

A 8 h. 5, le lendemain, on décide de procéder à un accouchement méthodiquement dirigé pour cause de cardiopathie. On administre $1/5^e$ d'ocytormone (ocytocine pure).

A 8 h. 10, T. A. 11/7.

A 8 h. 15 d°

A 8 h. 30 d°

Pas de contraction.

A 9 h. 30, nouvelle administration d'ocytormone ($1/5^e$ de cc.). T. A. 10,5/6. Le cœur ne manifeste aucun trouble, les contractions apparaissent amples et régulières.

A 14 heures, dilatation de deux francs. La T. A. est de 11,5/7.

A 16 heures, dilatation de deux francs, les contractions cessent, le col est épais.

On laisse reposer la femme.

A 21 heures, on administre $1/5^e$ d'un cc. d'ocytormone, plus 1 cc. de spasalgine.

A 21 h. 5, T. A. 11,5/7.

A 21 h. 10, T. A. d° . Les contractions apparaissent, le col devient souple.

A 21 h. 30, T. A. 11,6/6.

Les contractions deviennent régulières, la dilatation progresse.

A 1 heure, col souple, les contractions s'espacent, dilatation entre petite et grande paume. T. A. 11/7, le cœur n'accuse aucun trouble.

On laisse reposer la parturiente.

A 6 heures du matin, des contractions réapparaissent, la dilatation arrive à grande paume.

A 7 h. 30, peu de contractions.

Comme la dilatation est presque complète, nous demandons l'autorisation d'administrer de la rétropuitine pour comparer son effet avec celui de l'ocytocine administrée auparavant.

La T. A. 11,5/7.

Nous injectons 1/5° d'un cc. de posthypophyse Choay N° 4.

A 7 h. 40, la T. A. est de 12/7

7 h. 45 — 13/9

7 h. 55 — 13,5/9

8 h. — 14,5/9,5

Nous observons, en plus, des tendances aux lypothymies. Nous injectons un quart de milligramme d'ouabaine, par voie intraveineuse et 3 cc. de coramine par voie sous-cutanée. Nous appliquons le forceps. L'extraction est faite rapidement.

Après l'accouchement, la tension tombe à 12/9. La malade est schoquée.

OBSERVATION N° 177

Mme P., multipare, 32 ans.

Antécédents : vertiges et éblouissements au cours de la gestation. Cœur — deuxième bruit à la base éclatant. Respiration rude à la base pulmonaire gauche. T. A. 15/9.

Entre à 15 heures avec une dilatation de 50 centimètres et peu de contractions. Vu sa cardiopathie, on décide vers 18 heures de procéder à un accouchement méthodiquement dirigé. Nous administrons à des intervalles de demi-heures, 50 centigrammes de quinine et 1/5° de cc. de posthypophyse associée à la spasmalgine.

18 h. . T. A. 15 9.

18 h. 10, T. A. 15/9,5.

18 h. 15, T. A. 16/9,5.

18 h. 20, T. A. 16/10,5.

18 h. 25, T. A. 16/10,5.

18 h. 30, T. A. 16/11,5.

De très bonnes contractions apparaissent.

A 20 h. 40, l'expulsion du fœtus se fait normalement.

A 3 heures du matin, on nous appelle auprès de la malade, qui présente un pouls irrégulier, une arythmie totale, la T. A. est à 14 8. La malade accuse une dyspnée et un état syncopal. Une injection intraveineuse d'ouabaine et une injection sous-cutanée d'huile camphrée soulage la malade. Le matin, à 8 heures, le pouls est meilleur, le rythme cardiaque se régularise, on ne perçoit à l'auscultation que quelques extrasystoles. Dans les suites des couches tout rentre dans l'ordre.

Or, nous n'avons jamais déploré de désastres par l'administration de la rétropituitine dans les accouchements normaux et même chez des cardiopathes, albuminuriques et hypertendus, nous avons cependant toujours constaté une augmentation nette de la T. A., du retard dans la régression des œdèmes et une diminution nette

de la diurèse. Wodan rapporte également plusieurs observations d'abaissement de la diurèse après l'administration de la posthypophyse.

Néanmoins, la rétropituitine reste un adjuvant héroïque dans l'accouchement médical et dirigé. Ceci explique pourquoi les biologistes ont cherché ces dernières années à isoler le principe ocytocique de l'extrait total et de le débarrasser ainsi des hormones hypertensives et antidiurétiques. Ces travaux ont été couronné de succès. L'ocytocine pure spécialisée sous le nom d'*ocytomone* par les laboratoires Byla, que nous avons expérimentée, nous a permis de réunir un nombre d'observations qui nous ont permis d'enregistrer avec satisfaction une action exclusive sur l'utérus sans d'autres répercussions sur l'appareil cardiovasculaire ou cardio-rénal.

L'OCYTOCINE - MODE DE SÉPARATION - ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE EN COMPARAISON AVEC L'EXTRAIT TOTAL DU LOBE POSTÉRIEUR - SES EFFETS CLINIQUES À LA LUMIÈRE DE NOS OBSERVATIONS.

L'ocytocine se prépare à partir de l'extrait total du lobe postérieur. Nous croyons utile de rappeler rapidement la préparation de l'extrait total. On utilise habituellement l'hypophyse des bovidés, espèce animale courante en boucherie, dont la glande, facilement dissociable en ses différents lobes, est assez volumineuse pour réduire au minimum les frais de main-d'œuvre.

L'hypophyse fraîche de bœuf étudiée par Choay pèse en moyenne 2 gr. 20; le lobe postérieur et l'intermédiaire pèsent ensemble 0 gr. 40.

Les préparations du lobe postérieur se présentent sous trois formes :

1° la glande fraîche — n'est employée qu'au point de vue expérimental;

2° la poudre de la glande — préparée à l'aide des glandes desséchées et pulvérisées;

3° extraits aqueux injectables — qui seuls nous intéressent.

Pour leur préparation, on utilise la posthypophyse fraîche desséchée, broyée avec du carbonate de soude ou traitée par le chloroforme avec un mélange d'alcool

absolu et d'éther ou de l'acétone. Smith et Marc Closky ont préparé une poudre étalon par fixation et traitement du lobe postérieur à l'aide d'acétone suivie de dessiccation et de conservation dans le vide et à basse température.

On obtient ainsi une poudre dite poudre de Voëgtlin, qui a été adoptée par la deuxième Conférence internationale, pour la standardisation de certains médicaments. Cette Conférence a proposé comme unité ocytocique celle correspondant à l'activité ocytocique de 0 mg. 5 de cette poudre. Sur cette poudre se pratique l'extraction par voie aqueuse ou par dissolvant divers : méthanol, éthanol, chloroforme et glycérol.

Une fois réalisée, l'extraction par l'un de ces procédés, il ne reste plus qu'à procéder à la purification des extraits par précipitation ou par épuisement à l'aide d'alcool butylique.

La séparation de l'ocytocine ou de la vasopressine pure se fait par un salage à fond du produit total et l'emploi ensuite de solvants appropriés.

L'activité ocytocique du principe pur est étalonnée de la même façon que celle de l'extrait total; son étude a démontré que l'isolement ne fait nullement varier son pouvoir ocytocique. L'unité d'activité étant par conséquent définie par l'action spécifique exercée par 0 mg. 5 de la poudre étalon. Rappelons ici, que la Société des Nations recommande d'employer la technique de dosage utilisant l'utérus isolé des cobays vierges décrite dans la dixième édition de la pharmacopée des Etats-Unis.

Ces considérations théoriques ont conduit à la préparation d'une ocytocine qui a permis de réaliser aussi bien au laboratoire qu'en clinique l'effet recherché.

Nous avons étudié son action « in vitro » sur la corne utérine de la femelle de cobay impubère pesant de 200 à 230 grammes. Le dispositif se compose de deux cloches, au-dessus de chacune se trouvent deux tubes à extrémité effilée entre lesquels est suspendu un fragment d'utérus. Les tubes sont suffisamment longs pour plonger dans la lumière de la cloche où règne une température de 38° et qui sont constamment irrigués par la liqueur de Ringer.

L'un des fragments est perfusé par une dose d'extrait du lobe postérieur étalon qui provoque la contraction optima. L'autre par le principe ocytocique pur dont les doses sont progressivement augmentées jusqu'à l'apparition des contractions de même intensité. On recommence l'expérience en inversant l'ordre. Ainsi on administre sur le même fragment les deux produits et le dosage s'effectue de préférence sur le même échantillon. Nous évitons de la sorte le facteur de la « réaction spécifique » pouvant varier d'un utérus à l'autre.

Les deux fragments de corne utérine communiquent avec un système d'enregistrement graphique qui permet l'étude comparative de deux produits.

Ainsi les courbes obtenues sont extrêmement démonstratives : nous voyons que les mêmes doses de posthypophyse et d'ocytocine pure permettent d'obtenir les mêmes contractions utérines (fig. n° 1). Il en résulte que les doses employées en clinique ne devront pas différer l'une

de l'autre et l'expérimentation « in vivo » est facilitée du fait de l'absence du facteur quantitatif.

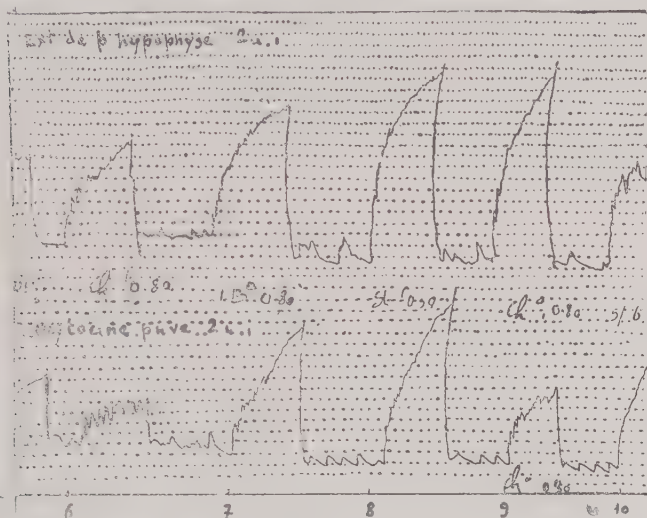


Fig. N° 1. — Enregistrement graphique de contractions de la corne utérine de cobaye vierge.

En haut : action de l'extrait post-hypophysaire total.

En bas : action de l'ocytocine.

Une deuxième série d'expériences faites « in vitro » réalisée sur la carotide d'un chien chloroté, nous a permis de constater, dans le cas d'ocytocine, l'absence totale de troubles enregistrés par l'injection de l'extrait total. Cette expérience concerne les troubles tensionnels des plus importants dans la thérapeutique posthypophysaire.

Ainsi que le montre le graphique n° 2, on remarque lors de l'injection de l'extrait posthypophysaire total une ascension nette de la tension artérielle.

Lorsque l'on injecte la même dose d'ocytocine pure, on n'enregistre aucune variation de cette tension (fig. 3).



Fig. N° 2. — Action de l'extrait total post-hypophyse sur la pression artérielle enregistrée sur la carotide du chien chloretonné.
Dose $1/5$ de cc. correspondant à 2 u. i.

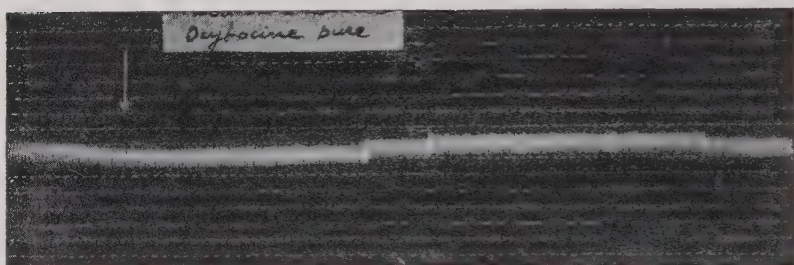


Fig. N° 3. — Action de l'ocytocine sur la pression artérielle enregistrée sur la carotide du même chien.
Dose $1/5$ de cc. correspondant à 2 u. i.

Ces résultats expérimentaux furent nettement confirmés par nos observations cliniques. Conformément aux indications du laboratoire, nous avons expérimenté en clinique, d'une part, l'extrait total de posthypophyse Choay n° 4 (10 unités internationales par cc.), d'autre part, l'ocytormone Byla qui est de l'ocytocine pure titrée à raison de 10 unités internationales par cc.

Nous administrons les deux produits dans les mêmes conditions; tous les deux en injections intra-musculaires, dans les mêmes intervalles de temps, toujours après un début de dilatation généralement après la rupture de la poche des eaux et après avoir soigneusement vidé la vessie.

Notre méthode consistait à administrer $1/5^e$ de cc. (2 unités internationales) du produit associé à 1 cc. de spalsmalgine. Les contractions utérines apparaissaient de 5 à 20 minutes après l'injection. Quelquefois, l'inertie utérine se rétablissait après quelques contractions, nous procédions alors à une deuxième, troisième et même quatrième injection, sans jamais dépasser le total d'un cc., avec un repos intercalaire variant entre 3 et 24 heures. Après chaque injection, nous mesurons la T. A. de 5 en 5 minutes pendant une demi-heure. Nous la reprenons ensuite après l'expulsion du fœtus et enfin après la délivrance.

OBSERVATIONS

Obs. n° 1. — Mme L..., primipare, âgée de 34 ans, grossesse à terme.

Entre dans la salle de travail à 14 heures, accusant quelques douleurs.

Antécédents : 1° cardiopathie, avec un gros souffle systolique à la pointe se propageant dans l'aisselle;

2° un souffle systolique de la base;

3° tachycardie à 112.

L'analyse des urines a décelé des traces d'albumine.
Pas d'œdème.

T.A. 10,5/6.

On décide de procéder à un accouchement médical dirigé par l'ocytormone. On lui administre :

A 14 h. 30, 1/5 d'ocytormone, plus 1 cc. de spasmalgine.

A 14 h. 35, T. A. 11/6.

A 14 h. 40, d°

Le cœur ne manifeste aucun trouble. Les contractions sont toujours faibles.

A 14 h. 45, T. A., 11/6.

A 15 h. , d°

Les contractions apparaissent, amples et régulières. Le col commence à s'effacer et le travail progresse normalement jusqu'à 18 heures.

A 18 heures, arrêt des contractions.

On laisse reposer la parturiente jusqu'au lendemain matin.

A 8 h., T. A. 10/6.

A 10 h., nous administrons 1/5 d'ocytormone, plus 1 cc. de spalmagine.

Les contractions reprennent. La T. A. ne varie pas.

A 11 h. 45, expulsion d'un enfant vivant.

Aucun accident cardiaque n'a été observé ni au cours, ni après l'accouchement.

Obs. n° 2. — (N° 325.) — Mme C..., primipare, 24 ans, présente de l'œdème et de l'albumine dans les urines.

Au toucher mensurateur, on tombe sur un faux promontoir, le vrai promontoir est très élevé.

Entre à 10 h. pour rupture spontanée de la poche des eaux. On touche, on constate une dilatation de 5 francs et une tête haut située. T. A. 13/8. Température 37°8. De crainte d'infection, on décide de procéder à un accouchement médical dirigé.

A 10 h. 40, 1/5 de posthypophyse, plus 1 cc. de spasmalgine.

A 10 h. 45, T. A. 13/8.

A 10 h. 50, d°

Des contractions subintrantes apparaissent. Nous injectons 1 cc. de spasmalgine.

A 11 h. 5, T. A. 15/9,5.

A 11 h. 15, T. A., 16/9,5.

A 11 h. 30, T. A. 13,5/9,5.

Les contractions deviennent régulières.

A 15 h. 30, dilatation de petite paume. T. A. 13/9.

A 17 h., dilatation complète, mais les contractions cessent.

On laisse reposer la parturiente.

A 17 h. 30, nous recommençons par une injection de 1/5 de cc. d'ocytormone.

A 17 h. 30, T. A. 13,5/9.

A 17 h. 45, d°

A 17 h. 50, T. A. 12,5/8,5

A 17 h. 55, T. A. 12,5/9.

A 18 h., expulsion d'un enfant normal.

Suite des couches normale.

Dans cette observation, l'extrait hypophysaire et l'ocytocine nous ont démontré nettement des actions différentes sur la pression artérielle.

Obs. n° 3. — (N° 217.) — Mme F..., 40 ans. multipare.

Présente de l'œdème et une grosse albuminurie.

Entre à 9 h. 30 pour rupture prématurée de membranes, liquide amniotique purulent, température 38°3.

La parturiente accuse quelques douleurs. A l'examen, col épais. Vu le danger d'infection, nous décidons de procéder à un accouchement médical dirigé par l'ocytormone. T. A. 15/9.

A 10 h., nous injectons 1 5 de cc. d'ocytormone, associé à 1 cc. de spasmalgine.

A 10 h. 15, T. A. 15/8,5.

De bonnes contractions apparaissent.

A 10 h. 30, dilatation de 5 francs, T. A. 15/8,5.

A 14 h. 30, dilatation de petite paume, température 39°1. Les contractions deviennent de plus en plus faibles.

A 15 h., nouvelle injection de 1/5 de cc. d'ocytormone, T. A. 15/9.

A 15 h. 15, T. A. 15/9.

A 15 h. 30, d°

La dilatation devient complète, mais les douleurs et les contractions s'affaiblissent à nouveau. L'accouchement est terminé par forceps, avec incision du col.

Obs. n° 4. — (N° 224.) — Mme L..., 28 ans, primipare, présente de l'œdème et de l'albuminurie. T. A. 15,5/10.

Entre à 19 h., avec poche des eaux rompue. Dilatation de 2 francs. T. 38°8. Nous décidons de procéder à un accouchement médical dirigé à l'aide de l'ocytormone.

A 21 h., 1/5 de cc. d'ocytormone, plus 1 cc. de spasmalgine.

A 21 h. 10, T. A. 14,5/10.

A 21 h. 15, T. A. 15/9.

Dilatation de petite paume.

A 23 h., dilatation complète, T. A. 15/9.

A 23 h. 30, T. A. 15/9,5.

A 1 h., nous appliquons le forceps pour modification des bruits de cœur.

Obs. n° 5. — (N° 481.) —¹ Mme D..., 20 ans, primipare.

Entre pour rupture prématurée de membrane. Vu l'absence de travail, nous décidons de procéder à un accouchement médical dirigé.

A 8 h. 30, nous administrons 50 cc. de quinine.

A 9 h., 1/5 de cc. de posthypophyse. T. A. 12,5/7.

A 9 h. 10, T. A. 16,5/9.

A 9 h. 15, T. A. 16/8,5.

A 9 h. 20, T. A. 16/8,5.

A 9 h. 30, T. A. 14,5/7.

Pas de contractions.

A 10 h., nous administrons à nouveau 50 cc. de quinine et 1/5^e de cc. de posthypophyse.

A 10 h. 10, T. A. 16/8.

A 10 h. 20, T. A. 15/8.

Des contractions apparaissent. la dilatation atteint 50 centimes.

A 10 h. 30, T. A. 15/8.

Col épais et résistant. Nous administrons 1 cc. de spasmalgine. On laisse reposer la parturiente.

A 14 h., dilatation d'un franc. Col épais et peu de contractions. T. A. 13,5/7. Nous administrons 1/5 de cc. de posthypophyse et 1 cc. de spasmalgine.

A 14 h. 10, T. A. 17/10.

A 14 h. 15, T. A. 17,5/10.

A 14 h. 20, d°

De très bonnes contractions apparaissent.

A 14 h. 30, T. A. 16/9,5.

A 16 h., dilatation de 5 francs.

A 18 h., dilatation de petite paume.

A 20 h. 30. même dilatation, col épais, peu de contractions. Nous administrons à nouveau $1/5$ de cc. de posthypophyse, plus 1 cc. de spasalgine. T. A. $17/10,5$.

A 20 h. 40, T. A. $16/11$.

A 20 h. 45, d°

La dilatation progresse rapidement.

A 22 h. 55. expulsion naturelle d'un enfant vivant. T. A. après l'expulsion, $13,5/8,5$.

Cette observation nous a montré l'action nettement hypertensive de l'hypophyse.

Obs. n° 6. — (N° 469.) — Mme H. V..., 28 ans, présente de gros œdèmes des membres inférieurs.

Entre à 7 h. 30, avec les membranes rompues, température $37^{\circ}3$. T. A. $12/9$. Pas de contractions.

A 8 h. 15, nous administrons 50 cc. de quinine.

A 8 h. 45, $1/5$ de cc. d'ocytormone.

A 8 h. 50, T. A. $12/9$.

A 8 h. 55, T. A. $12/9$.

A 9 h. T. A. $12/9$.

Pas de contractions.

A 10 h. 15, nous administrons à nouveau $1/5$ de cc. d'ocytormone. T. A. $12,5/9$.

10 h. 20, T. A. $12,5/9$.

10 h. 30, d°

Les contractions sont très faibles.

A 11 h., nous injectons $1/4$ de cc. d'ocytormone. Les contractions s'améliorent. La T. A. reste invariable.

A 12 h. 30, nouvelle injection de 1/5 d'ocytormone.
T. A. 12/9,5.

12 h. 35, T. A. 12,5/9,5.

12 h. 45, T. A. 13/9,5. De très bonnes contractions apparaissent. La dilatation se fait régulièrement et progressivement.

A 20 h., dilatation complète.

A 20 h. 35, expulsion d'un enfant vivant.

Dans cette observation, nous n'avons remarqué aucune influence de l'ocytocine sur les variations de la T. A.

Obs. n° 7 (396). — Mme R. B..., 38 ans, primipare, présente des œdèmes et de l'albuminurie. T. A. 14,5/8.

Entre à 14 h. avec quelques douleurs.

A 15 h., dilatation de 1 franc. Pas de contractions. Nous procédons à la rupture artificielle de membranes.

A 17 h., nous injectons 1/5 de cc. d'ocytormone.

A 17 h. 5, T. A. 14/8.

A 17 h. 15, d°

Peu de contractions.

A 21 heures, nous injectons à nouveau 1/5^e de cc. d'ocytormone.

A 21 h. 05, T. A. 14/8,5.

A 21 h. 10, T. A. 14/8.

A 21 h. 15, T. A. 14/8,5. Les contractions s'établissent amples et régulières.

A 23 h., dilatation de 5 francs.

A 7 h., dilatation de grande paume.

A 10 h., expulsion d'un enfant vivant.

Les œdèmes rétrocedent le lendemain.

Obs. n° 8 (440). — Mme M. S..., 34 ans. Deuxième pare.

Présente de l'hypertension (T. A. 19/11). B.W. négatif. Urée sanguine 0,28. Examen bactériologique des urines a décélé des cellules épithéliales et de nombreux cylindres granuleux. Albuminurie et léger œdème.

Entre à 14 h., avec la poche des eaux rompue. Col effacé dilatable à 5 francs. T. à 37°2.

Nous décidons de procéder à un accouchement médical et dirigé.

A 16 h. 40, nous injectons 1/5 de cc. d'ocytormone, avec 1 cc. de spasmalgine. La T. A. est à 24/12.

A 16 h. 50, T. A. 20/11.

A 16 h. 55, T. A. 17/10. De très bonnes contractions apparaissent.

A 17 h., dilatation complète. T. A. 19/10.

A 17 h. 15, T. A. 19/10.

A 17 h. 30, les douleurs s'espacent. Nous réinjectons 1/5 d'ocytormone.

A 17 h. 35, T. A. 18,5/10,5.

A 17 h. 40, T. A. 18/10. De bonnes contractions apparaissent.

A 17 h. 50, expulsion d'un enfant de 4.700 grammes.

La T. A., après l'accouchement et les jours suivants, persiste aux environs de 19/10.

RÉSULTATS

Nous n'avons cité qu'un nombre restreint, pris au hasard, de nos observations effectuées dans notre service. Leur étude comparative nous a montré qu'on n'a jamais observé la moindre élévation de la pression sanguine avec l'ocytocine pure, sinon quelquefois une légère diminution de cette tension (Obs. N° 8).

L'ocytocine n'a jamais influencé le rythme cardiaque, même dans les cas de cardiopathies prononcées dans lesquelles le principe ocytocique garde toute sa valeur avant l'application libératrice du forceps.

Par contre, si nous n'avons jamais observé des désastres avec la rétropituitine que nous maniâmes très prudemment, nous avons toujours noté une élévation relativement forte de la pression sanguine pour des plus petites doses de post-hypophyse qui, seules, sont indiquées dans la thérapeutique obstétricale.

Pour mettre mieux en lumière ces quelques résultats, nous avons cru utile de présenter sur un graphique deux cas de variation de la T. A. chez les mêmes malades auxquelles nous avons administré alternativement de l'ocytormone et de la post-hypophyse (fig. n° 4).

Nous ne pouvons pas, dans ce travail, insister sur l'action antidiurétique de l'ocytocine pure. Mais nos observations objectives nous permettent de croire que, par l'ocytormone Byla, l'action antidiurétique, incontes-

table avec la rétropituitine totale, semble presque nulle. Cette action serait cependant bien moins nuisible que celle de la vasopressine.

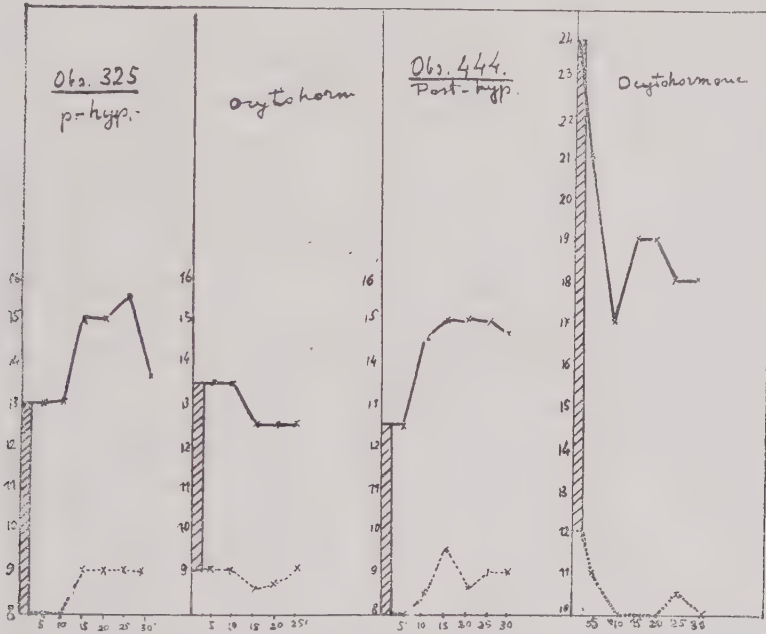


Fig. 4. — Courbes de variations de T.A. chez les mêmes malades, ayant reçu alternativement de l'extrait post-hypophysaire total et de l'ocytocine pure.

Ainsi, la thérapeutique ocytotique, tout en étant contre-indiquée dans les accouchements dystociques par viciation du bassin ou mauvaises présentations du fœtus, est parfaitement tolérée dans les cas de cardiopathie, de l'hypertension ou de l'albuminurie; elle ne peut qu'aider héroïquement l'accouchement dirigé et accélérer sa marche pour permettre une rapide application du forceps dans les cas graves.

CONCLUSIONS

I. Les indications thérapeutiques obstétricales de l'hormone ocytotique posthypophysaire se superposent identiquement à celles de l'extrait de la glande totale de la post-hypophyse.

II. L'hormone ocytotique posthypophysaire, contrairement à la posthypophyse totale, n'agit pas sur la tension artérielle, ni par conséquent sur le cœur. Elle peut donc être utilisée même en cas de cardiopathie prononcée. Elle ne risque pas de révéler brusquement les hypertension artérielles latentes qui semblent être un des facteurs étiologiques de l'éclampsie.

III. L'hormone ocytotique posthypophysaire ne semble pas, contrairement à la posthypophyse totale, posséder d'action antidiurétique. Elle éviterait donc les accidents néphritiques ou cardio-néphrétiques des ocytotiques posthypophysaires totaux.

IV. L'hormone ocytotique posthypophysaire possède une action antihémorragique, lorsqu'elle est administrée avant le troisième stade du travail, réduisant l'hémorragie de 5 à 6 % par rapport à celle constatée lors de son administration au cours du troisième stade. Elle agit donc prophylactiquement.

V. Le dosage et le titrage biologique ont été réalisés en France d'une manière parfaite, permettant de mettre en les mains des obstétriciens un ocytocique de valeur et d'action nettement définies.

Les doses utiles et la technique d'administration sont les mêmes que celles de la posthypophyse totale et les résultats de beaucoup plus satisfaisants.

Vu : *Le Doyen,*
TIFFENEAU

Vu : *Le Président de Thèse,*
JEANNIN

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

H.-A. Baron. — Intravenous use of pituitrin in obstetric.
(J. Obst. et gynæc. Brit. Emp. 42 : 322-326, April
z 1935.)

Siméon Belliard. — Sur l'emploi des extraits de lobe
postérieur d'hypophyse en obstétrique. (Thèse de
Paris 1933, Jouve et Cie, Editeurs.)

Bahler et Railes. — Application de la révision combi-
née à l'injection intraveineuse d'hypophysine au
traitement de l'atonie. (Soc. de Gynécologie et d'Obs-
tétrique de Strasbourg, Séance du 6 mai 1933. Stras-
bourg Médical N° 32, 15 novembre 1933.)

E. Bohler et M. Railes. — La révision combinée à l'in-
jection intraveineuse d'hypophysine dans le traite-
ment de l'atonie utérine. (Le Répertoire Médical
Pratique, N° 96, juin 1934.)

P. Brault. — Le lobe postérieur d'hypophyse en obsté-
trique. (Le Répertoire Médical Pratique, mai 1933,
N° 85.)

- A. Brindeau.* — L'extrait post-hypophysaire dans la pratique obstétricale courante. (Journal de Méd. et de Chir. Prat., N° 106, pp. 457-460, 10 juillet 1935.)
- Marie-Thérèse Choquart.* — De l'extrait hypophysaire ocytocique et en particulier de l'association de la pituitine et de l'anesthésie au chlorokélène au cours de l'accouchement normal. (Thèse de Paris, 1931, Ed. Amédée Legrand, Paris.)
- Cyrille Jeannin.* — De l'hypophyse en obstétrique. (Journ. des Praticiens, N° 35, 27 août 1938, p. 563.)
- S. Deleonardi.* — Nachweis der oxytocischen blutdrucksteigernden und diurese hemmenden komponenten des hypophysen hinterlappensekretes im liquor cerebrospinalis. (Arch. f. exper. path. u pharmakol., N° 180, pp. 135-141, 1936.)
- L. Devraigne.* — Hormone post-hypophysaire en obstétrique. (Ann. Méd. Chir., N° 2, pp. 239-243, novembre 1937.)
- Dietel.* — Substances sécrétées par la post-hypophyse déversées dans le sérum de la parturiente. (Klinische Wochenschrift, N° 43, 28 octobre 1933.)
- E. Doerr.* — Die prophylaxe atonischer nachblutungen durch intravenöse hypophysininjektion. (Zentralbl. f. gynäk., N° 59, pp. 22-26, 5 janvier 1935.)

Donnet. — Hormones de la gestation et déclenchement du travail, état actuel de la question, recherches expérimentales. (Thèse de Marseille, 1936-1937.)

V. Donnet. — Influence de l'hormone folliculaire sur la sensibilité de l'utérus à l'ocytocine. (Marseille Médical, I, pp. 813-821, 15 juin 1936.)

Fleurent. — L'injection intraveineuse d'hypophysine dans la pratique obstétricale. (Société Médicale de Colmar et du Haut-Rhin, 25 novembre 1933. Strasbourg Médic. N° 2, 15 janvier 1934.)

F. Frederick Fortin. — A comparative study of posterior pituitary extract administered at the onset of and after the completion of the third stage of labor. (American Journal of Obstetrics and Gynecology, Saint-Louis, vol. 35, N° 5, pp. 761-772, may 1938.)

H. Fuchs. — Dangers et accidents au cours de la conduite médicamenteuse de l'accouchement par des extraits hypophysaires. (Fortschritte der Therapie, N°, 4, p. 219, 1934. In : Scalpel, N° 44, 3 nov. 1934, page 1.564.)

M. Klein et Mme L. Klein. — Sur la sensibilité du muscle utérin à l'hormone post-hypophysaire chez la lapine. Ses variations au cours du cycle ovarien et au cours de la grossesse. (Compt. Rend. des Séances de la Société de Biologie. Tome CXII, N° 8, 1933.)

J. Kreiss. — Réactions contractiles de l'utérus parturient après injections d'extrait post-hypophysaire au cours de la période de dilatation (hystéroggraphie externe). (C. R. Soc. de Biol., 120 : 110-111, 1935.)

Le Lorier. — L'hypophyse en obstétrique. (Semaine des Hôpitaux de Paris, 1^{er} avril 1936. Le Répertoire Médical Pratique, N° 126, juin 1937, p. 4.779.)

Sam. Morris. — Influence de l'hypophyse sur l'accouchement. (The Journal of Obstetrics and Gyn. of the British Empire Juin 1933. In : La Gynécologie et la semaine des Praticiens réunis, novembre 1935.)

G. Munna. — Il clinico a l'estratto; postip lisario in travaglio di parto. (Terapia, 23 : 296-299, oct. 1933.)

Nissim L. — La valeur eutocique des prises de poudre du lobe postérieur de l'hypophyse en obstétrique (la méthode du Professeur Parhon). (Bull. et Mém. de la Section d'endocrinologie, mai 1937, N° 5, pp. 101-102.)

H. Paucot. — L'emploi des extraits du lobe postérieur de l'hypophyse en obstétrique : ses contre-indications, ses dangers. (Echo Médic. du Nord, N° 35, 2 septembre 1934.)

H. Penan et H. Simonnet. — Titrage biologique de l'activité antidimétrique des extraits du lobe postér. d'hypophyse. (Journal de pharmacie et de chimie, 1^{er} octobre 1934, p. 304, T. XX.)

Charles Platon. — Les préparations hypophysaires dans la pratique gynécologique et obstétricale. (Revue de Vulgarisation des Sciences Médicales, oct. 1933.)

L. Pouliot. — Théorie sommaire et technique actuelle de l'emploi obstétrical des extraits de lobe postérieur d'hypophyse. (La Médecine Internat. Illustrée, N° 1, janvier 1939, p. 12.)

H.-L. Sheehan et R. Murdoch. — Nécrose du lobe antérieur de l'hypophyse, consécutive à un accouchement. Efect de la grossesse suivante. (The Lancet, N° 5.994, 16 juillet 1938, pp. 132-134. In : Presse Médic. N° 5, 18 janvier 1939.)

Joseph A. Schockaert. — La pituitrine ne doit-elle pas céder le pas en obstétrique devant l'ocytocine. (Bruxelles Médic., N° 18, 1^{er} mars 1936, p. 683.)

A. Schwaab. — Association de la rupture artificielle précoce des membranes et de l'extrait d'hypophyse. (Arch. Hospitalières, mai 1933.)

A. Stein. — Use of small dosages of pituitary extract in obstetrics; review of last 22 years. (Surg. gynec. et obst. 59 : 872-875, déc. 1934.)

Vaissière. — Contribution à l'étude de l'action des extraits hypophysaires. (Le déclenchement du travail au voisinage du terme.) (Thèse de Toulouse, 1936-1937.)

Van de Lanoitte. — Les extraits post-hypophysaires en obstétrique. (Liège Médical, N° 18, 30 avril 1933.)

Voron et Pigeaud. — Le lobe postérieur d'hypophyse en obstétrique. (Gynécol. et Obstétrique, août 1934. Analyse. In : Rev. prat. de Biol. Appliquée à la Clin. et à la Thérapeutique, N° 11, novembre 1934.)

J.-L. Wodon. — Pharmacodynamie obstétricale de l'extrait rétro-hypophysaire et provocation médicale de l'accouchement. (Rev. Franç. de Gynécol. et d'Obst., N° 1, janvier 1933.)